

04.06.99

日本国特許庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

1998年 4月21日

REC'D 22 JUN 1999

WIPO PCT

出願番号  
Application Number:

平成10年特許願第110888号

出願人  
Applicant(s):

帝人株式会社

09/446276

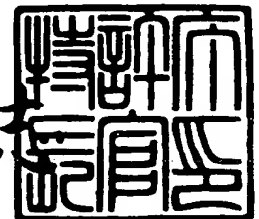
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年 5月28日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

伴佐山 建志



出証番号 出証特平11-3033526

【書類名】 特許願

【整理番号】 P31580

【提出日】 平成10年 4月21日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/08

【発明の名称】 粘膜局所投与用医薬品組成物

【請求項の数】 25

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 西部 義久

【特許出願人】

【識別番号】 000003001

【氏名又は名称】 帝人株式会社

【代表者】 安居 祥策

【代理人】

【識別番号】 100077263

【弁理士】

【氏名又は名称】 前田 純博

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010250

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9701951

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 粘膜局所投与用医薬品組成物

【特許請求の範囲】

【請求項1】 1種以上の止血用薬物と1種以上の薬物を含んでなる粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項2】 さらに1種以上の水不溶性物質および／または水難溶性物質、を含んでなり浸透圧が290 mOsm未満であることを特徴とする請求項1記載の粘膜投与用水性医薬品組成物。

【請求項3】 浸透圧が150 mOsm以下である請求項1または2記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項4】 浸透圧が60 mOsm以下である請求項1または2記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項5】 浸透圧が30 mOsm以下である請求項1または2記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項6】 浸透圧が10 mOsm以下である請求項1または2記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項7】 さらに浸透圧調整剤を含有する請求項1から6のいずれか1項記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項8】 該浸透圧調整剤が塩類である請求項7項記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項9】 該浸透圧調整剤が塩化ナトリウムである請求項8項記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項10】 該浸透圧調整剤が水溶性の糖類である請求項7項記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項11】 該浸透圧調整剤がグルコースである請求項10項記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項12】 水不溶性物質および／または水難溶性物質がセルロース類である請求項1から11のいずれか1項記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 13】 該セルロース類が結晶セルロースである請求項 12 記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 14】 さらに水溶性高分子物質を含む請求項 1 から 13 いずれか 1 項記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 15】 該水溶性高分子物質が、アルギン酸プロピレングリコール、ペクチン、低メトキシルペクチン、グアガム、アラビアゴム、カラギーナン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、キサンタンガム、ヒドロキシプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロース、からなる群から選ばれる 1 種以上のものである請求項 14 記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 16】 該水溶性高分子物質がカルボキシメチルセルロースナトリウムである請求項 15 記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 17】 該水溶性高分子物質がキサンタンガムである請求項 15 記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 18】 該水溶性高分子物質がヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項 15 記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 19】 水不溶性物質および／または水難溶性物質と水溶性高分子の組み合わせが結晶セルロースカルメロースナトリウムである請求項 14 記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 20】 さらに界面活性剤を含有する請求項 1 から 19 のいずれか一項記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 21】 該界面活性剤がポリソルベート 80 である請求項 20 記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 22】 該止血用薬物がトラネキサム酸、イブシロンアミノカプロン酸、カルバゾクロム、カルバゾクロムスルホン酸、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、フィトナジオン、エタンシラート、オレイン酸モノエタノールアミン、トロンビン、ヘモコアグラゼ、及びメシル酸アドレノクロムモノアミノグアニジンからなる群から選ばれる 1 種以上のものである請求項 1 から 21 のいずれか 1 項記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 23】 止血用薬物以外の薬物が抗アレルギー薬、ステロイド類、ワクチン類、及び遺伝子治療用物質からなる群から選ばれる 1 種以上のものである請求項 1 から 22 のいずれか 1 項記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 24】 止血用薬物以外の薬物が、ステロイド類である請求項 23 記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 25】 粘膜が鼻粘膜である請求項 1 から 24 のいずれか 1 項記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、止血用薬物と薬物とを含んでなり粘膜に投与するための医薬品組成物に関する。さらに詳しくは薬物が止血用薬物と混合された粘膜投与用医薬品組成物により、従来の粘膜投与用医薬品組成物より粘膜組織での浸透性及びそこで滞留性に優れた粘膜投与用医薬品組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

薬物治療方法として粘膜投与は、鼻粘膜、口腔粘膜、膣粘膜等の局所の疾患に対し疾患部位に直接投薬できる等の理由で有用な投与方法の一つとして認識されている。例えばアレルギー性鼻炎治療薬点鼻剤が既に製品として上市されている。

【0003】

粘膜局所疾患に対する製剤では、例えばKimら(W098-00178号明細書)は鼻粘膜投与用の製剤としてチキソトロピック性を有する懸濁液製剤を提供している。またSaundersら(W092-14473号明細書)はアレルギー性鼻炎用の製剤として、Ti predaneを主薬とする懸濁液製剤を提供している。また、Helzner(W097-01337号明細書)らはアレルギー性鼻炎用の製剤として、抗ヒスタミン薬とステロイドと水からなる製剤を提供している。また鈴木ら(特公昭60-34925号公報)はセルロースエーテルからなる経鼻組成物により、薬物を治療効果を得るのに十分な濃度で効率的に供給する持続性鼻腔用製剤を提供している。

【0004】

しかしながら、これらの製剤は粘膜に投与した場合液だれが生じたり、粘膜の組織に充分量浸透する前に繊毛輸送機能や物理的刺激等により即座に粘膜組織外へ製剤が排除されてしまい、薬物を充分量組織に滞留させることが出来ていない。また、滞留性の点で改善された製剤であっても、粘膜組織への浸透性が十分でない。

【0005】

そこで、粘膜に投与した場合に薬物を充分量粘膜組織に浸透させかつ滞留させる粘膜投与用製剤の開発が強く望まれている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

すなわち本発明の目的は、粘膜に投与した場合に粘膜組織への浸透性に優れかつそこでの滞留性に優れた粘膜投与用医薬品組成物を提供することにある。

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、薬物を含む製剤に止血用薬物を添加した製剤にすることにより、従来の製剤よりも粘膜組織への薬物の浸透性および滞留性に優れた粘膜投与用製剤を提供できることを見出して、本発明に到達したものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】

すなわち本発明は、1種以上の止血用薬物と1種以上の薬物を含んでなる粘膜投与用医薬品組成物である。

【0008】

【発明の実施の形態】

本発明の止血用薬物としては止血作用のある薬物であればいずれのものでも良く、具体例としてトラネキサム酸、イプシロンアミノカプロン酸、カルバゾクロム、カルバゾクロムスルホン酸、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、フィトナジオン、エタンシラート、オレイン酸モノエタノールアミン、トロンビン、ヘモコアグラゼ、及びメシル酸アドレノクロムモノアミノグアニジン等を挙げることができる。

## 【0009】

本発明の薬物としては粘膜組織に存在することで薬効を発揮する薬物であればいずれの薬物でも適用可能であり、具体的にはトランラスト、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、タザノラスト、ペミロラスト、オキサトミド、塩酸アゼラスチン、テルフェナジン、アステミゾール、クロモグリク酸ナトリウム、フマル酸ケトチフェン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、メキタジン、トシル酸スプラタスト、オザグレル、セラトロダスト、プランルカスト、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、血小板活性化因子拮抗薬等の抗アレルギー薬、ベクロメタゾンジプロピオネイト、フルチカゾンプロピオネイト、フルニソリド、モメタゾン等の鼻炎、喘息用ステロイド類、インフルエンザHAワクチン等のワクチン類、及びアンチセンス・リボザイム・ベクター等の遺伝子治療用物質等が挙げられる。

## 【0010】

本発明において好ましい組成物として、止血用薬物及び薬物以外にさらに水不溶性および／または水難溶性物質を含み、浸透圧が投与粘膜の粘液の浸透圧よりも低いものを挙げることが出来る。この場合水溶性高分子物質を添加するのがさらに好ましい。

## 【0011】

この場合使用される止血用薬物及びは薬物は、脂溶性の高いものが好ましく、具体的には止血用薬物としてはカルバゾクロム、カルバゾクロムスルホン酸、及びカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、薬物としては脂溶性ビタミン類、ステロイド類、及びプロスタグランジン類等をあげることができる。また薬物は水溶性の高いものも適用でき、その場合には該薬物は分子量の高いものが好ましく、具体例としては蛋白質類、及びペプチド類等をあげることができる。

## 【0012】

本発明で使用される薬物の量は有効治療量であり、それぞれの薬物、疾患の種類や程度、患者の年齢や体重等に応じて決めることができる。通常それぞれの薬物が注射投与に用いられている量の同量から20倍量、より好ましくは同量から10倍量である。

【0013】

また本発明の薬物の濃度としては、0.01 % w/w - 1 % w/wが好ましく、特に好ましくは0.05 % w/w - 0.5 % w/wである。

【0014】

本発明の水不溶性および／または水難溶性物質はいずれの物質でも良いが、好ましいものとしてセルロース類を挙げることができる。これらの水不溶性および／または水難溶性物質の濃度は0.01 % w/w以上であることが好ましく、さらに好ましくは0.1 % - 10 % w/wである。

【0015】

本発明における組成物の浸透圧は具体的には290 mOsm未満、好ましくは150 mOsm以下、より好ましくは60 mOsm以下、さらに好ましくは30 mOsm以下、さらに好ましくは10 mOsm以下である。

【0016】

本発明においては浸透圧を調整するための物質（浸透圧調整剤）を添加する必要は特にないが、添加する場合はいずれの物質でも良く、具体例としては塩化ナトリウムのような塩類、グルコース等の水溶性の糖類を挙げることができ、なかでも好ましいものとして塩化ナトリウムのような塩類を挙げることができる。

【0017】

本発明の水溶性高分子物質としては、具体的には、アルギン酸プロピレングリコール、ペクチン、低メトキシルペクチン、グアガム、アラビアゴム、カラギーナン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、キサンタンガム、ヒドロキシプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロース等を挙げることができ、なかでも好ましいものとしてカルボキシメチルセルロースナトリウム、キサンタンガム、及びヒドロキシプロピルセルロース等を挙げることができる。なお、これら水溶性高分子を添加する場合、該水溶性高分子の濃度は、水不溶性および／または水難溶性物質に対して1 % w/w - 30 % w/wが好ましい。

【0018】

本発明においては、公知の界面活性剤を加えることができ具体例としてポリソ



ルベート 80 モノステアリン酸グリセリン、ステアリン酸ポリオキシル、ラウロマクロゴール、ソルビタンオレエート、及びシヨ糖脂肪酸エステル等を挙げる事が出来る。

#### 【0019】

本発明の組成物には、製剤としての物性、外観、あるいは臭い等を改良するため、必要に応じて公知の防腐剤、pH調節剤、保存剤、緩衝剤、着色剤、矯臭剤等を添加してもよい。防腐剤としては例えば塩化ベンザルコニウムが、pH調整剤としては塩酸が、保存剤としては例えばアスコルビン酸等が、緩衝剤としてはクエン酸およびその塩類が、着色剤としては赤色 2 号が、矯臭剤としてはメントールが挙げられる。

#### 【0020】

本発明を適用する粘膜はいずれの粘膜でも良い。具体例としては、腸管粘膜、胃粘膜、鼻粘膜、気管・気管支・肺粘膜、口腔粘膜、直腸粘膜、膣粘膜等を挙げる事が出来、特に好ましい粘膜として鼻粘膜を挙げることができる。

#### 【0021】

また、本発明の組成物は製剤として投与されるために適当な投与形態とされる。本発明における粘膜投与とは直接本発明の組成物が粘膜に投与されるもの以外にも胃、腸管粘膜に対する経口剤のように間接的なものも含まれる。この場合本発明の組成物は例えば胃溶あるいは腸溶カプセルに充填され、目的の粘膜部位で組成物が暴露されるような製剤となる。他の投与形態としては、直腸粘膜の場合には本発明を投与単位毎に充填したカプセルがありこれを座剤として投与する。口腔、鼻、膣粘膜の場合には本発明を投与単位毎に充填したスプレー型の容器があり、これを口腔、鼻、膣内に噴霧する。気管・気管支・肺粘膜の場合には本発明を充填した吸入型の容器があり、これを気管・気管支・肺に吸入させる。

#### 【0022】

##### 【発明の効果】

かくして本発明により、粘膜組織への薬物の浸透性及び滞留性に優れた粘膜投与用医薬品組成物が提供される。

このような本発明の粘膜投与用組成物により、従来よりも低い使用量あるいは

少ない使用回数でも、従来と同様あるいはそれ以上の効果を発揮させることができる。これは副作用の低減にもつながる。

従って、本発明は、粘膜投与による薬物療法にとって、治療効果上および経済的效果上極めて高い意義がある。

【0023】

【実施例】

以下に本発明を実施例により説明する。

本発明において用いているフルオレセインはそれぞれ脂溶性低分子薬物のモデル薬物として一般に使われている物質である。フルオレセインは和光純薬社製、カルバゾクロムは和光純薬社製、トラネキサム酸は和光純薬社製、結晶セルロースカルメロースナトリウムは旭化成社製のAvicel<sup>TM</sup> RC-591NF、Polysorbate 80は和光純薬社製、塩化ベンザルコニウムはナカライテスク社製、塩化ナトリウムは和光純薬社製、カルボキシメチルセルロースナトリウムは和光純薬社製のものをそれぞれ用いた。

【0024】

【実施例】

下記の成分を含んでなるフルオレセイン粘膜投与用組成物を調製した。また、それぞれの製剤についてAdvanced Instruments, Inc.社製のMicro-Osmometer Model 3M0を用いて浸透圧を測定した。

【0025】

(組成物1)

フルオレセイン 0.1 % w/w

カルバゾクロム 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

浸透圧 5 mOsm

(組成物2)

フルオレセイン 0.1 % w/w

カルバゾクロム 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

塩化ナトリウム 0.08 % w/w

浸透圧 30 mOsm

(組成物 3)

フルオレセイン 0.1 % w/w

カルバゾクロム 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

塩化ナトリウム 0.2 % w/w

浸透圧 72 mOsm

(組成物 4)

フルオレセイン 0.1 % w/w

カルバゾクロム 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

塩化ナトリウム 0.4 % w/w

浸透圧 128 mOsm

(組成物 5)

フルオレセイン 0.1 % w/w

トラネキサム酸 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

浸透圧 7 mOsm

【0026】

組成物1-5の鼻粘膜投与用組成物100 $\mu$ lを兎（Japanese White, オス, 体重約3 kg）に市販懸濁液剤用投与器で片側鼻腔に噴霧した。投与5, 10, 15, 30, 60, 120分後に耳静脈より約0.5ml採血し血漿中フルオレセイン濃度をHPLCで定量した。また投与120分後にケタミン筋注麻酔し、仰向け位に固定して食道に挿入したカニューレよりペリスタポンプを用いて10ml/分の一定流速で4mMの水酸化ナトリウム水溶液で鼻腔を洗浄し、鼻腔より流出した洗液500mlを回収した。この洗浄液中のフルオレセイン濃度をHPLCで定量し、投与量に対する洗浄液中のフルオレセインの割合を鼻腔内残存率として算出した。兎3羽の鼻腔内残存率の平均値を表に示す。また噴霧120分後までの時間-濃度曲線よりAUC<sub>0-120min</sub>を求め静注に対するBioavailability(B.A.)を算出した。噴霧120分後までの時間-濃度曲線よりAUC<sub>0-120min</sub>を求め静注に対するBioavailability(B.A.)を算出した。兎3羽のBioavailabilityの平均値を表に示す。

【0027】

〔比較例〕

下記の成分を含んでなるフルオレセイン粘膜投与用組成物を調製した。また、それぞれの製剤についてAdvanced Instruments, Inc.社製のMicro-Osmometer Model 3M0を用いて浸透圧を測定した。

【0028】

（組成物6）

フルオレセイン 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

浸透圧 5 mOsm

（組成物7）

フルオレセイン 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

塩化ナトリウム 0.08 % w/w

浸透圧 30 mOsm

(組成物8)

フルオレセイン 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

塩化ナトリウム 0.2 % w/w

浸透圧 72 mOsm

(組成物9)

フルオレセイン 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

塩化ナトリウム 0.4 % w/w

浸透圧 128 mOsm

(組成物10)

フルオレセイン 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

浸透圧 7 mOsm

【0029】

組成物6-10の鼻粘膜投与用組成物100  $\mu$ lを兎 (Japanese White, オス, 体重約3kg) に市販懸濁液剤用投与器で片側鼻腔に噴霧した。投与5, 10, 15, 30, 60, 120分後に耳静脈より約0.5ml採血し血漿中フルオレセイン濃度をHPLCで定量した。また投与120分後にケタミン筋注麻酔し、仰向け位に固定して食道に挿入したカニューレよりペリスタポンプを用いて10ml/分の一定流速で4mMの水酸化ナトリウ

ム水溶液で鼻腔を洗浄し、鼻腔より流出した洗液500mlを回収した。この洗浄液中のフルオレセイン濃度をHPLCで定量し、投与量に対する洗浄液中のフルオレセインの割合を鼻腔内残存率として算出した。兎3羽の鼻腔内残存率の平均値を表に示す。また噴霧120分後までの時間-濃度曲線よりAUC<sub>0-120min</sub>を求め静注に対するBioavailability(B.A.)を算出した。噴霧120分後までの時間-濃度曲線よりAUC<sub>0-120min</sub>を求め静注に対するBioavailability(B.A.)を算出した。兎3羽のBioavailabilityの平均値を表に示す。

【0030】

【表1】

表1

	実施例				
製剤	組成物1	組成物2	組成物3	組成物4	組成物5
鼻腔内残存率 (%)	23	15	5	4	27
B.A. (%)	63	47	16	13	29

【0031】

【表2】

表1のつづき1

	比較例				
製剤	組成物6	組成物7	組成物8	組成物9	組成物10
鼻腔内残存率 (%)	49	32	10	9	51
B.A. (%)	30	22	10	7	28

【0032】

表の説明

モデル薬物フルオレセインの鼻腔内残存率すなわち鼻粘膜滞留性は、止血剤（カルバゾクロムあるいはトラネキサム酸）を含まない比較例（組成物6-10）に対し止血剤を含む本発明の実施例（組成物1-5）の方がいずれも2-3倍も高くなっている。特に、浸透圧が5 mOsm（組成物1, 6）あるいは7 mOsm（組成物5, 10）と低い場合には鼻腔内残存率は50%程度と非常に高い。この結果は、ある薬物の単独投与で血中へ移行する薬物は、止血剤と同時投与することにより血中までは移行せず粘膜組織にとどまることが示されており、ある薬物の薬効が粘膜局所での薬物量と滞留時間に依存すると予想されるもの、血中への移行が副作用につな

がる薬物について、本発明の有用性が示されている。さらに粘膜組織の残存量は単独投与での血中への移行量が多い低浸透圧製剤でより多く、本発明は製剤が低浸透圧の場合には有用性はより高くなることが示されている。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 粘膜に投与した場合に粘膜組織への浸透性に優れかつそこでの滞留性に優れた粘膜投与用医薬品組成物を提供する。

【解決手段】 1種以上の止血用薬物と1種以上の薬物を含んでなる粘膜投与用医薬品組成物。

【選択図】 なし



【書類名】  
【訂正書類】

職権訂正データ  
特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】

000003001

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

【氏名又は名称】

帝人株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100077263

【住所又は居所】

東京都千代田区内幸町2-1-1 飯野ビル 帝人

株式会社内

【氏名又は名称】

前田 純博

特平10-110888

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000003001]

1. 変更年月日 1990年 8月28日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

氏 名 帝人株式会社